ITEM 320 : MYÉLOME MULTIPLE

Myélome multiple = maladie de Kahler : hémopathie maligne caractérisée par le développement multifocal d'un clone de plasmocytes tumoraux, envahissant la moelle hématopoïétique.
- 1 % des cancers, 10 % des hémopathies malignes, **5000 cas/an** en France, âge moyen = 65 ans (*collège de rhumato*) et 70 ans (*collège d'hémato*) (très rare < 40 ans, pas chez l'enfant).
- Incidence augmentée avec l'âge.
- Maladie très polymorphe.
- FdR : radiations ionisantes, pesticides, benzène, état pré-myélomateux (MGUS).

DIAGNOSTIC POSITIF

- Forme habituelle : infiltration plasmocytaire médullaire + Ig monoclonales sériques et/ou urinaires + atteinte osseuse + cytopénie (principalement anémie centrale).

C

- **Patient asymptomatique** (20 %) : exploration d'une ↗ VS, d'une EPP anormale ou d'une protéinurie…
- **AEG,** sans fièvre (en dehors des épisodes infectieux).
- **Douleurs osseuses** (>80 %) : habituellement du **squelette axial** (rachis, côtes, bassin), de rythme inflammatoire, permanentes & insomniantes, avec retentissement sur les capacités fonctionnelles.
- Autres manifestations osseuses : **fracture pathologique** (vertèbres, fémur et humérus)**, tuméfaction osseuse** (plasmocytome).
- **Syndrome médullaire** : **anémie**, moins fréquemment **thrombopénie, neutropénie.**
- Complication inaugurale : . **Insuffisance rénale, hypercalcémie, complication osseuse** ou **infectieuse.**
  . Plus rarement : **compression médullaire, syndrome d'hyperviscosité.**

➝ Sans syndrome tumoral : sans splénomégalie, hépatomégalie ni ADP.

Bio

VS

- **VS très augmentée** (> 100 mm) dans 85 % des cas, parfois peu augmentée, voire normale (myélome multiple à chaînes légères, non excrétant/non sécrétant ou cryoglobuline précipitant à basse température).
- Attention : pas d'intérêt de la CRP ni dans le diagnostic ni dans le pronostic.

NFS

- **Anémie normocytaire, normochrome**, **arégénérative** (70 % au diagnostic) : par infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, destruction des précurseurs érythroïdes, déficit relatif en EPO, cytokines anti-érythropoïétiques (IL6), hémodilution.
- Frottis sanguin : **rouleaux érythrocytaires** (lié à la présence du pic monoclonal).
- **Leucopénie** et **thrombopénie** : rares, de mauvais pronostic (masse tumorale importante).
- **Plasmocytes circulants** : exceptionnel au diagnostic (**leucémie à plasmocyte** > 5 % = forme grave), associé à un pronostic défavorable.

Anomalie des protéines

- **Protidémie totale souvent élevée** avec **hypoalbuminémie.**
- **EPP** : **pic à base étroite** (80 %), correspondant à la présence d'une **protéine monoclonale** dans la zone des gammaglobulines (rarement en **β** (IgA) ou **α2**), associé à une **hypogammaglobulinémie.**

➝ Absence de pic : . **Myélome multiple à chaînes légères (20 %)** : hypogammaglobulinémie souvent sévère.
. Plus rarement **myélome multiple non excrétant** ou **non sécrétant.**

- **Dosage pondéral des Ig** : ne doit plus complété l'EPP = il permettait d'apprécier l'hypogammaglobulinémie qui ne se mesure plus de cette façon depuis la mesure du composant monoclonal par intégration du pic à la base (hypogamma = total gamma – pic monoclonal).
- **Immunofixation** (typage de l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et légère) :
  - **65 %** d'isotype IgG.
  - **15 %** à chaînes légères (κ ou λ).
  - **15 %** d'isotype IgA.
  - **5 %** de variants rares (IgD, IgE ou IgM).

➝ L'isotype de la protéine monoclonale ne se modifie pas en cours d'évolution (suivi inutile).
- **Dosage des chaînes légères libres du sérum** : **κ** (2/3 des cas), **λ** (1/3 des cas) et **ratio κ/λ.**
- **Electrophorèse** et **immunofixation des protéines urinaires de 24 h** : protéinurie à chaînes légères dans 90 % des cas (ou **protéinurie de Bence-Jones** : précipite à 70 °C et se redissout à ébullition).

➝ La BU ne détecte pas les chaînes légères dans les urines.

Myélogramme

= Nécessaire au diagnostic : **infiltration médullaire plasmocytaire ≥ 10 %** des éléments nucléés.
- **Anomalies morphologiques = plasmocytes dystrophiques** (non indispensable au diagnostic) : cytoplasme très basophile, noyau ovalaire excentré.
- **Analyse cytogénétique** des plasmocytes (**caryotype, FISH**) = pronostic : **t(4 ;14), délétion 17p**.

➝ **Biopsie ostéomédullaire** nécessaire en cas de myélogramme non contributif/recommandée dans le bilan des plasmocytes supposés « solitaires » pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes.

Bilan initial

- Recherche de complications : **bilan rénal** (créatininémie et clairance de la créat), **calcémie.**
- Pronostic : **β2-microglobuline ++**, **albuminémie**, **LDH sérique.**

<table>
<tr><td rowspan="3">FORMES CLINIQUES</td><td rowspan="2">PC</td><td rowspan="2">Bilan osseux</td><td colspan="2">- Bilan radiologique standard : crâne (F + P), rachis complet (F + P), bassin (F), thorax (F + P), grils costaux, humérus et fémurs (F) et de tout site douloureux.
➞ La radiologie standard n'est plus la référence, il sera préféré un TDM faible dose du corps entier non injecté.
- La scintigraphie osseuse n'a aucun intérêt (inhibition des ostéoblastes : aucune fixation).
- IRM rachis + bassin, voire IRM corps entier = meilleure visualisation des lésions (si Rx normales) et des complications médullaires (épidurite, rupture du mur vertébral postérieur, sd de la queue de cheval, compression médullaire…), permet d'observer les lésions prélytiques dans les MM asymptomatiques (indolent).
- TEP scanner : Recommandé au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse du myélome multiple. Sensibilité de 90 % : permet une imagerie corps entier. Diagnostic manifestations extramédullaires ++.</td></tr>
<tr><td>Aspect des lésions</td><td>- Ostéoporose (ostéopénie), parfois isolée.
- Lésions ostéolytiques = géodes/lacunes « à l'emporte-pièce » (sans liseré de condensation périphérique) : prédominant dans les zones les plus hématopoïétiques (rachis, côtes, sternum, crâne, extrémités proximales des fémurs et des humérus).
- Fractures, tassement vertébral en galette.
➞ Sans lésion osseuse en radiologie standard dans 10 à 20 % des cas : lésion myélomateuse retrouvée à l'IRM dans 50 % des cas.
➞ Reminéralisation rare sous traitement spécifique (même chez les bons répondeurs).</td></tr>
<tr><td>Myélome symptomatique</td><td>- Critères CRAB :
. Hypercalcémie > 2,75 mmol/L ou calcium > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) par rapport à la limite supérieure de la normale.
. Insuffisance rénale < 40 ml/min ou créatininémie > 177 µmol/L (> 2 mg/dL).
. Anémie < 10 g/L ou hémoglobine > 2 g/dL en dessous de la valeur de base du patient.
. Bone : ≥ 1 lésion ostéolytique > 5 mm.</td></tr>
<tr><td>Myélome indolent</td><td>- Pic monoclonale ≥ 30 g/L et/ou plasmocytes médullaires ≥ 10 %, sans atteinte d'organe (absence de signe CRAB).
➞ Évolution vers un stade symptomatique avec un délai variable (jusqu'à plusieurs années).</td></tr>
<tr><td>Myélome avec critères de haut risque de progression</td><td>- Myélome important à identifier le plus tôt possible car peut bénéficier d'une prise en charge thérapeutique précoce et ainsi limiter le risque de MRE.
- Diagnostic selon 3 critères (SLiM CRAB) : les sFLC : ratio de chaines légères ≥ 100/IRM : présence d'au moins une lésion focales ≥ 5 mm à l'IRM/plasmocytose médullaire : > 60 %.
- Considérés comme des patients à haut risque de progression (= myélome symptomatique), nécessitant un traitement.</td></tr>
<tr><td>Plasmocytome solitaire</td><td>= Lésion ostéolytique plasmocytaire unique : souvent au niveau de la face, ou parfois atteinte extra-osseuse (VADS (nasopharynx, sinus…), de meilleur pronostic).
- Absence d'infiltration plasmocytaire médullaire des autres sites, Rx et IRM normales.
- Absence ou faible taux d'Ig monoclonale, sans hypogammaglobulinémie.
- Traitement de choix : radiothérapie localisée et/ou exérèse chirurgicale.
➞ Évolution fréquente vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou un myélome multiple.
- À ne pas confondre avec les plasmocytomes superficiels en lien avec une maladie extramédullaire du myélome : plus fréquente à la rechute, mais pouvant être inaugurale. Atteinte cutanée, pleurale, hépatique… => meilleur examen d'imagerie = TEP scanner.</td></tr>
<tr><td>Selon l'immunoglobuline monoclonale</td><td>- Myélome multiple à chaîne légère isolée (15 %) = hypogammaglobulinémie sans pic monoclonal (VS normale, sans hématies en rouleau) : atteinte rénale plus fréquente, pronostic plus péjoratif.
- Myélome multiple type IgD (2 %) : de mauvais pronostic, souvent de type λ.
- Myélome à Ig monoclonale précipitant à basse température (cryoglobuline).
- Myélome non excrétant (Ig cytoplasmique) ou non sécrétant (sans production d'Ig) (2 %).
- Autre (exceptionnel) : myélome biclonal, myélome à IgM ou à IgE.</td></tr>
<tr><td>Myélome ostéo-condensant</td><td>= Très rare : associé à une neuropathie sensitivo-motrice, diffuse et progressive, dans 30-50 % des cas (pour 3 % dans la forme habituelle du myélome multiple), voire un syndrome POEMS.</td></tr>
<tr><td>Leucémie à plasmocytes</td><td>- Présentation proche d'une leucémie aiguë : anémie et thrombopénie sévère, plasmocytose sanguine > 2 G/L (ou 20 % des leucocytes), hépatosplénomégalie, fièvre.
➞ Souvent à un stade tardif, de pronostic très péjoratif.</td></tr>
<tr><td>PRONOSTIC</td><td colspan="4">- Forme de mauvais pronostic : isotype IgA ou IgD, chaînes légères de type λ, myélome à chaînes légères.
- Score pronostique ISS : - Stade 1 = β2-microglobuline < 3,5 mg/L, albumine ≥ 35 g/L ➞ survie médiane = 62 mois.
- Stade 2 = intermédiaire ➞ survie médiane = 44 mois.
- Stade 3 = β2-microglobuline > 5,5 mg/L ➞ survie médiane = 29 mois.
- Score pronostic R-ISS : selon la β2-microglobulinémie, l'albuminémie, le caryotype et le taux de LDH.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Terrain</td><td colspan="2">- Âge élevé.
- Comorbidités, fragilité.</td><td>TTT</td><td>- Chimiorésistance.</td></tr>
</table>

	Masse tumorale	- β2-microglobulines élevée. - Anémie/thrombopénie. - Lésions lytiques étendues. - Créatininémie élevée (IR).	Malignité intrinsèque	- Anomalie chromosomique : **t(4;14)** ou **del(17p).** - Albumine sérique basse. - CRP et LDH élevés. - Cytologie plasmoblastique.
COMPLICATION	Osseuse	- **Fracture pathologique, tassement vertébral** avec risque de **compression médullaire** ou **radiculaire.** - **Hypercalcémie maligne** (complications cardiaques, neurologiques et digestives).		
	Rénale	= **50 %** des patients développent une insuffisance rénale (dont 20 % au diagnostic) : multifactorielle. - IRA avec protéinurie de chaînes légères d'Ig : **néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux.** - Protéinurie glomérulaire à albumine : **amylose AL** ou **syndrome de Randall.** - Tubulopathie proximale : **syndrome de Fanconi** (exceptionnel). - Hypercalcémie : **IRA fonctionnelle** sur hypercalcémie aiguë (sd polyuro-polydipsique)**, néphrocalcinose.** ➝ Indication de **PBR** : . Insuffisance rénale **sans facteur déclenchant.** . **Albuminurie > 1 g/j**, en l'absence de lésion d'amylose/Randall en périphérie. . Bilan lésionnel et évaluation de la réversibilité d'une tubulopathie myélomateuse.		
	Infection	= 1re cause de décès : immunodépression par hypogammaglobulinémie polyclonale et/ou neutropénie. - Principalement à **CGP** (**pneumocoque**) et **BGN** : **septicémie**, **pneumopathie**, **méningite**, **urinaire**, **ORL**… - Infection à pneumocystose favorisée par la corticothérapie au long cours. - Infections virales (varicelle-zona) favorisées par les inhibiteurs du protéasome. - Infections récidivantes.		
	Amylose AL	= **5 à 15 %** des cas : dépôt extracellulaire de chaînes légères, le plus souvent **λ**, constituant des structures fibrillaires. - Atteinte : **neuropathie périphérique**, **syndrome néphrotique**, **atteinte cardiaque**, **canal carpien**… - Diagnostic : **biopsie d'organe avec coloration au Rouge Congo** ou **étude immunohistochimique.**		
	Hématolo-gique	- **Insuffisance médullaire** par **envahissement** : **anémie**, plus rarement **thrombopénie** ou **neutropénie.** - **Syndrome d'hyperviscosité** (rare : pic très élevé, surtout **IgA dimérique**) : **céphalées, vertiges, somnolence** jusqu'au **coma, hypoacousie, baisse d'acuité visuelle, syndrome hémorragique.** - **Cryoglobulinémie de type 1.**		
	Autres	- **Syndrome myélodysplasique** et **leucémie** : secondaire aux alkylants au long cours (rare : 2-3 %). - **Syndrome POEMS** (surtout dans le myélome ostéocondensant) : **Polyneuropathie périphérique**, Organomégalie (**hépatosplénomégalie**), Endocrinienne (**diabète**, **insuffisance surrénalienne**), composant **Monoclonal** (MGUS, plasmocytome ou myélome) et *Skin* (**dépilation**, **hyperpigmentation, œdème**).		
COMPLICATIONS RÉNALES	**Tubulopathie myélomateuse**	**= Néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux (NCM)** = complication rénale la plus fréquente du myélome (présente chez 30-40 % des malades au diagnostic) : liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'Ig monoclonales. Plus fréquente en cas de myélome à chaînes légères et de myélomes à IgD. Facteurs favorisants : • **Hypercalcémie.** • **Déshydratation extracellulaire** (toute cause, diarrhée, vomissement, diurétiques, chimiothérapies). • **Infections urinaires.** • **Médicaments** : **.** Néphrotoxique : **aminosides, produit de contraste iodé…** . Modifiant l'hémodynamique rénale : **AINS, IEC, ARA2…**		
		Dg	- **IRA** : souvent sévère, isolée (sans hématurie, HTA ni œdème), volontiers révélatrice. - **Protéinurie** : souvent à fort débit (**> 2 g/j** dans 50 % des cas), essentiellement constituée de chaînes légères Ig avec discordance évocatrice entre la BU et le dosage pondérale. - **Dosage pondéral de protéinurie/24 h + EPU** : **pic étroit de globulines**, **albumine < 10 %.** ➝ La présence d'une **albuminurie > 1 g/j** doit faire rechercher une autre cause. - **Immunofixation des protéines sériques et urinaires** : chaînes légères monoclonales urinaires. - **Dosage des chaînes légères sériques** : diagnostic peu probable si **< 500 mg/L.**	
			PBR	➝ Non systématique si typique : IRA avec protéinurie de chaînes légères.
				Indication : - Suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales (amylose AL, Randall…) : si **albuminurie > 1 g/j** ou **manifestations extra-rénales** évocatrices (après autre biopsie tissulaire négative : BGSA…) - **Absence de facteur favorisant.**
				Résultat : - **Cylindres** obstruant la lumière des **tubes distaux et collecteurs** : polychromatophiles après coloration au trichrome de Masson, traits de fracture dans le corps, avec réaction giganto-cellulaire de contact. - **Altérations de l'épithélium tubulaire.** - **Fibrose interstitielle** variable. - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère** (κ ou λ) au niveau des cylindres.

<table>
<tr><td rowspan="5">TTT</td><td rowspan="2">Amylose AL</td><td colspan="3">TTT</td><td>→ Urgence médicale : limiter la précipitation urinaire des chaînes légères.
- Supprimer les facteurs favorisants : normovolémie, correction d'une hypercalcémie, arrêt des traitements favorisants…
- Bicarbonates IV : maintien d'une diurèse abondante > 3 L/24 h et alcaline (pH urinaire > 7).
- Hémodialyse en cas d'IRA mal tolérée ou de surcharge volémique ± membrane de dialyse de haute perméabilité permettant une épuration des chaînes légères libres (Myre).
- Chimiothérapie à débuter le plus précocement possible : dexaméthasone à forte dose par voie orale (↘ la synthèse des chaînes légères) + agents ne nécessitant pas d'adaptation rénale = bortézomib si insuffisance rénale, thalidomide voire cyclophosphamide.
→ Amélioration significative de la fonction rénale dans 50 % des cas, parfois lente.</td></tr>
<tr><td colspan="4">= Dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales (le plus souvent λ) à 95 %, et d'autres protéines (composant amyloïde P) à 5 %, organisé en feuillets β-plissés formant des fibrilles.
- Complique une MGUS dans la majorité des cas et un myélome s'observe dans 5 à 15 % des MM.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dg</td><td>Signes rénaux</td><td>= Manifestation la plus fréquente de l'amylose AL : souvent révélatrice.
- Protéinurie (albuminurie) constante ± syndrome néphrotique dans 1/3 des cas.
- Insuffisance rénale dans 50 % des cas, sans hématurie ni HTA.
- Augmentation de taille des reins malgré l'insuffisance rénale.</td></tr>
<tr><td>Signes extra-rénaux</td><td>- Cardiaque : cardiomyopathie restrictive.
- Atteinte hépatique : hépatomégalie, cholestase anictérique.
- Neuropathie périphérique (axonale) et neuropathie végétative (dysautonomie).
- Signes évocateurs : macroglossie, hématomes ou ecchymoses périorbitaires…</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>→ Non systématique, à éviter si le diagnostic est porté sur une biopsie d'un tissu plus accessible : glandes salivaires, graisse abdominale, intrarectale…
- Dépôts amyloïdes (≥ 2 colorations positives/3) : biréfringence vert-jaune en lumière polarisée après coloration rouge Congo, métachromasie au cristal violet et fluorescence à la thioflavine T.
- Persistante après test au permanganate de potassium (≠ amylose AA).
- Pouvant intéresser toutes les structures mais prédominant dans les glomérules.
- Initialement mésangiale, oblitère progressivement l'ensemble du floculus.
- Sans corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts.
- IF : fixation d'Ac anti-chaîne légère monoclonale (le plus souvent lambda).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Syndrome de Randall</td><td colspan="4">= Maladie des dépôts de chaînes d'Ig monoclonales (MIDD) : dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonales, généralement de chaînes légères isolées (LCDD), plus rarement lourdes (HCDD) ou mixte (LHCDD).
- Peut s'observer pour une prolifération plasmocytaire de faible masse ou un myélome de forte masse.
→ Pronostic rénal péjoratif : évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dg</td><td>- Atteinte rénale constante et révélatrice : . Insuffisance rénale : de sévérité variable.
. Protéinurie glomérulaire ou syndrome néphrotique.
. Parfois : hématurie microscopique, HTA.
- Atteintes extra-rénales (30 %, peu symptomatique) : hépatique, cardiaque, neurologique.</td></tr>
<tr><td colspan="2">PBR</td><td>- Atteinte tubulaire constante : épaississement des membranes basales tubulaires.
± Atteinte glomérulaire hétérogènes, jusqu'à la glomérulosclérose nodulaire.
- IF : dépôts de chaînes légères, souvent κ, sur les membranes basales et mésangiale.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Syndrome de Fanconi</td><td colspan="4">= Anomalies des transports tubulaires proximaux : très rare.
- MGUS (le plus souvent kappa) ou myélome, souvent de faible masse tumorale.
- Autres causes : génétique, traitement antirétroviraux.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dg</td><td>- Glycosurie normoglycémique.
- Hypo-uricémie par fuite urinaire.
- Diabète phosphaté, ostéomalacie à long terme.
- Insuffisance rénale lentement progressive (50 %).
- Amino-acidurie généralisée.
- Acidose métabolique tubulaire proximale (type 2).
- Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée.</td></tr>
<tr><td colspan="2">PBR</td><td>= Lésions des cellules tubulaires proximales (site de réabsorption des chaînes légères).
- Cristaux de chaînes légères (le plus souvent κ) dans le compartiment endolysosomal.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>Anti-tumoral</td><td colspan="3">- Alkylant : méphalan, cyclophosphamide.
- Corticoïdes : dexamethasone.
- Immunomodulateur (IMiD, cible la protéine céréblon) (oral) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide.
- Inhibiteurs du protéasome (IV ou SC) : bortézomib, carfilzomib, ixazomib.
- Ac monoclonaux thérapeutiques anti-CD38 : daratumumab et isatuximab.
- Immunothérapie ciblant BCMA : CAR-T, anticorps bispécifiques (teclistamab, elranatamab).
→ En cas d'insuffisance rénale : bortézomib à privilégier, thalidomide possible.</td></tr>
</table>

	Indication	= Uniquement en cas de myélome multiple symptomatique (critère CRAB ou au moins un critère SLiM). - **< 65-70 ans** : . Traitement d'induction : **bortézomib** + **thalidomide** + **dexaméthasone** + **daratumumab (anticorps monoclonal anti CD38)** de 4-6 cycles. . Consolidation : **méphalan** à forte dose + **autogreffe de cellules souches.** . ± Traitement d'entretien par **lénalidomide.** - **> 65 ans** (non éligible à l'autogreffe) : protocoles associant différentes chimiothérapie conventionnelle par **dexaméthasone** + **thalidomide/lénalidomide, daratumumab , bortézomib, melphalan.**	
	EI	Lénalidomide/ Pomalidomide (PO)	**- Thromboses.** **- Cytopénies.**
		Thalidomide (PO)	- **Neuropathie périphérique +++.** - **Neutropénie.** **- Somnolence.** **- Constipation.** - **Risque thromboembolique** élevé : prévention par **HBPM** ou **aspirine.** - **Effet tératogène** majeur : contraception obligatoire.
		Bortézomib (SC)	- **Neuropathie périphérique +++** dose-dépendante (diminué par voie SC). - Autres : **thrombopénie**, **asthénie, troubles digestifs, hypotension.**
		Carfilzomib (IV)	- Insuffisance cardiaque. - Insuffisance rénale. - HTA.
		Méphalan (PO ou IV)	- **Myélodysplasie**, **alopécie**, **trouble des phanères**, **nausées/vomissements**, **mucite, aplasie médullaire.**
		Daratumumab (IV)	- Réaction à la première perfusion.
		CAR-T, anticorps bispécifiques (teclistamab, elranatamab)	- Syndrome de relargage des cytokines. - Toxicité neurologique. - Risque infectieux.
TTT symptomatique	Anémie		- **Transfusions.** - **EPO recombinante.**
	Infection		- **Antibiothérapie précoce** (en évitant les antibiotiques néphrotoxiques). - Prévention : . Cotrimoxazole en cas de corticothérapie prolongée pour la pneumocystose. . Valaciclovir pour le zona. . **Vaccination antipneumococcique** et **antigrippale.** . **Immunoglobulines polyvalentes** parfois utilisées.
	Atteinte osseuse		- **Bisphosphonates** au long cours : injection IV 1 fois/mois pendant 2 ans. - Dénosumab. - **Supplémentation en vitamine D et calcium.**
	Douleur osseuse		- **Antalgique** de palier adapté (souvent III), en évitant les AINS. - **Radiothérapie localisée** sur un site douloureux malgré chimiothérapie.
	Lésion à haut risque de fracture		= Fémur ou humérus : . **Chirurgie préventive** : **enclouage centromédullaire.** . **Radiothérapie localisée.** = Vertèbre : cimentoplastie ou kyphoplastie.
	Épidurite ou compression médullaire		= Urgence : IRM médullaire → avis neurochirurgical. - **Laminectomie décompressive** ± suivie d'une **radiothérapie.** - **Radiothérapie + dexaméthasone** à forte posologie.
	Hypercalcémie		= Urgence thérapeutique : **hydratation au sérum physiologique, bisphosphonates IV, corticoïdes.**
Évolution sous traitement	- Médiane de survie = **8 à 10 ans** chez les patients < 65 ans, **5 à 6 ans** chez les patients > 65 ans.		
	Réponse thérapeutique partielle		- Définition : ↘ **> 50 %** du taux d'Ig monoclonale sérique. et/ou ↘ **> 90 %** de l'excrétion urinaire des chaînes légères.
	Réponse thérapeutique complète		- Normalisation de la plasmocytose médullaire. - Disparition du composant monoclonal **en immunofixation.**
	Phase de plateau		= Diminution de l'activité proliférante de la tumeur : durée variable (12 à 18 mois), toujours suivie d'une rechute. → Arrêt de la chimiothérapie par alkylant.
	Rechute		- En moyenne **1 à 4 rechutes** entre le diagnostic et le décès. → Reprise de la chimiothérapie : réponses plus rares et plus courtes.
En 2de intention			- **2e autogreffe** possible chez les patients éligibles. - **Daratumumab** = Ac monoclonal anti-CD38 : si non utilisé antérieurement.

	Myélome asymptomatique	- **Abstention thérapeutique.** - Surveillance clinique et biologique rapprochée → traitement si symptomatique.

SYNDROME D'HYPERVISCOSITÉ SANGUINE

= Altération de la fluidité sanguine ou plasmatique entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire.
- **Hyperviscosité sanguine** = liée à **hypergammaglobulinémie monoclonale** ou **polyclonale** : **myélome, Waldenström…**
- **Hyperviscosité cellulaire =** liée à une élévation des éléments figurés du sang **: leucémie aiguë hyperleucocytaire** (leucostase : LAM5 principalement), **polyglobulie, LLC.**

DIAGNOSTIC	C	- Triade : . **Saignement cutanéo-muqueux** : épistaxis, gingivorragie, atteinte cutanée… . **Troubles visuels** : baisse d'acuité visuelle, diplopie. . **Manifestations neurologiques** : céphalées, vertiges, acouphène, ataxie, chorée, déficit focal, voire trouble de la conscience, jusqu'au coma. - **Manifestation thrombotique.** - Autres manifestations : **asthénie, faiblesse musculaire, insuffisance cardiaque à haut débit.**
	PC	- Anomalies biologiques : . ↗ **VS** sans syndrome inflammatoire. . **Hémodilution** : fausse anémie, fausse hypoprotidémie. . Frottis : **rouleaux d'hématies.** - **FO ++** : aspects très évocateurs avec vaisseaux dilatés, tortueux, hémorragies en flammèche et OVCR fréquente. - **Mesure de la viscosité sanguine** (rarement réalisée).
TTT		→ Urgence thérapeutique : réduction rapide de la viscosité sanguine. - Traitement étiologique. - Éviter la déshydratation. - **Échange plasmatique** en cas de signes neurologiques, saignement non contrôlé, de signes respiratoires ou de manifestation thrombotique.

GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Gammapathie monoclonale = présence dans le sang d'une Ig ou partie d'Ig (surtout chaînes légères) monoclonales.

DD		- **Protéine non Ig** : protéine de l'inflammation (haptoglobine… → α2), transferrine et fibrinogène (→ β). - **Hypergammaglobulinémie polyclonale** : bande large.
ÉTIOLOGIE	**MGUS** 60 %	= **Gammapathie monoclonale de signification indéterminée** : pic monoclonal < 30 g/L. - Très fréquent : **1 %** de la population entre 60 et 70 ans, 5 % après 70 ans, jusqu'à **10 %** des sujets âgés > 80 ans. - Diagnostic d'élimination : bilan clinique et biologique normal et **pic stable pendant 1 an.** **- Plasmocytose médullaire < 10 %.** **- Absence de symptômes CRAB.** - **Absence d'IgD** ou de **chaînes légères libres** (presque toujours malin). - **Transformation maligne** (myélome ou Waldenström) dans **10 %** des cas : risque = **1 %/an.** - **Surveillance à vie** tous les 6 mois/1 an : clinique et biologique (**NFS, créatininémie, calcémie, EPS**).
	Myélome 20 %	= **Infiltration plasmocytaire médullaire.** - Généralement IgG, IgA ou à chaînes légères.
	Maladie de Waldenström	= **Lymphome lymphoplasmocytaire** : infiltration lymphoplasmocytaire. - Appartient à la famille des LNH B indolents de bas grade de malignité. - **Ig monoclonale d'isotype M** : pic en β ou en γ-globulines. - **Syndrome tumoral** : **ADP, hépatosplénomégalie.** - **Cytopénie :** anémie. - Pathologie liée à l'IgM : . **Hyperviscosité sanguine.** . **Agglutinine froide.** . **Amylose.** . **Anémie auto-immune, thrombopénie auto-immune.** . **Cryoglobuline.** . **Neuropathie périphérique à anti-MAG.**
	Maladies des dépôts	- **Amylose AL** : dépôts de chaînes légères (habituellement λ), primitive ou 2ndr à un myélome. - **Maladie des chaînes légères** (**syndrome de Randall**) : dépôts non amyloïdes de chaînes légères (habituellement κ) avec atteinte rénale prédominante. - **Maladie des chaînes lourdes** : synthèse incomplète de chaînes lourdes d'Ig, sans chaînes légères.

<table>
<tr><td rowspan="4">CAT</td><td>Autres</td><td colspan="4">- Hémopathie maligne autre : surtout lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique ou lymphome).
- Cancer solide.
- Infection.
- Maladie auto-immune : Gougerot-Sjögren…
- Immunodépression.
- Hépatopathie.
- Cryoglobulinémie, maladie chronique des agglutinines froides.</td></tr>
<tr><td>1er bilan</td><td colspan="4">- Recherche de symptôme biologique : NFS, créatininémie, calcémie (si IgG ou IgA), LDH (si IgM).
- Caractérisation de la gammapathie monoclonale : immunoélectrophorèse des protéines sanguines, dosage des chaînes légères, protéinurie/24 h ± immunoélectrophorèse des protéines urinaires.
➝ Eliminer un myélome multiple : symptomatique (critère CRAB) ou indolent (pic > 30 g/L).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Pic monoclonal < 30 g/L sans symptômes</td><td>Risque faible</td><td>Type IgG
Pic < 15 g/L</td><td>Ratio κ/λ normal</td><td>= MGUS : . Aucun bilan complémentaire.
. Suivi clinique et biologique tous les 6 mois.</td></tr>
<tr><td>Risque intermédiaire/ élevé</td><td>Type IgA ou IgM
Pic > 15 g/L</td><td>Ratio κ/λ anormal</td><td>- Bilan : . Myélogramme.
. Rx osseuses, CRP, LDH, β2-microglobuline.
- Si bilan normal = MGUS : suivi clinico-biologique.</td></tr>
<tr><td colspan="5">➝ Critères HAS 2017 : avis spécialisé si IgG > 15 g/L, si IgA ou IgM > 10 g/L, chez le sujet < 60 ans ou si ↗ du pic de 25 %.</td></tr>
</table>